

Efectividad de las vacunas contra el **COVID-19** en Colombia

Estudio de cohorte de base poblacional en adultos de 60 años y más



Ministerio de Salud y Protección Social

Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud

Dirección de Epidemiología y Demografía

2021



Efectividad de las vacunas contra el COVID-19 en Colombia

Estudio de cohorte de base poblacional en adultos de 60 años y más



Ministerio de Salud y Protección Social

Fernando Ruiz Gómez
Ministro de Salud y Protección Social

Luis Alexander Moscoso Osorio
Viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios

Leonardo Arregocés Castillo
Director de Medicamentos y Tecnologías en Salud

Julián Alfredo Fernández Niño
Director de Epidemiología y Demografía

Bogotá, 2021



Equipo Técnico y Coinvestigadores

Leonardo Arregocés Castillo
MD. MSc. Dr. PH

Julián Alfredo Fernández Niño
MD. Mg. MSc. PhD.

Maylen Liseth Rojas-Botero
Mg. Dr(C) en Epidemiología
Dirección de Epidemiología y Demografía

Andrés Palacios Clavijo
Estadístico. Master Visual Analytics and Big Data
Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud

Maryory Galvis Pedraza
Mg. Epidemiología
Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud

Mariana Pinto-Álvarez
MD. MPH
Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud

Diana Calderón
Doctora en Ciencias Biomédicas
Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud

Gabriel Carrasquilla
MD. Mag. MSc. PhD. Epidemiología y Salud Pública Tropical
Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud

Luz Emilse Rincón Medrano
Consultora Sistemas de Información (SISPRO)
Oficina de Tecnología Información y Comunicación

Asesora externa y coinvestigadora

Belem Trejo-Valdivia
PhD Statistics
Instituto Nacional de Salud Pública, México



Contenido



	Pág.
Abreviaturas	6
Resumen	7
Introducción	9
Problema	11
Pregunta de Investigación	12
Hipótesis	12
Objetivos	15
Objetivo General	15
Objetivos Específicos	15
Metodología	16
Diseño del estudio	16
Población de estudio	16
Criterios de selección	16
Pareamiento	17
Periodo de observación, seguimiento y censuras	18
Exposición	20
Definición de desenlaces	20
Fuentes de información	21
Operacionalización de las variables	22
Preparación de la base de datos	23
Análisis estadístico	25
Control de sesgos	26
Software utilizado	28
Consideraciones éticas	29



Resultados

Discusión

Referencias

Pág.

33

42

47



Abreviaturas



Ad26.COVS.2.S:	Denominación común internacional para la vacuna contra el COVID-19 desarrollada por Janssen de Johnson & Johnson
BNT162b2:	Denominación común internacional para la vacuna contra el COVID-19 desarrollada por Pfizer
ChAdOx1 nCoV-19:	Denominación común internacional para la vacuna contra el COVID-19 desarrollada por Oxford-AstraZeneca
CoronaVac:	Denominación común internacional para la vacuna contra el COVID-19 desarrollada por Sinovac
COVID-19:	Coronavirus Disease 2019 (Enfermedad por Coronavirus 2019)
DANE:	Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas
HR:	Hazard Ratio (Razón de riesgos instantáneos)
mRNA-1273:	Denominación común internacional para la vacuna contra el COVID-19 desarrollada por Moderna
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OPS:	Organización Panamericana de la Salud
PCR:	Polymerase Chain Reaction (Reacción en Cadena de la Polimerasa)
PNV:	Plan Nacional de Vacunación contra el COVID-19 en Colombia
SARS-CoV-2:	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus 2)



Resumen

Introducción: Actualmente, Colombia ejecuta el Plan Nacional de Vacunación contra el COVID-19. El portafolio de vacunas adquiridas cuenta con evidencia de eficacia y seguridad, no obstante, se desconoce cuál es la efectividad de las vacunas cuando se administran en condiciones del mundo real, especialmente en población altamente vulnerable al virus.

Objetivo: Estimar la efectividad de las vacunas contra el COVID-19 para prevenir la hospitalización y la muerte de adultos mayores con esquemas completos de las vacunas Ad26.COVS.S, BNT162b2, ChAdOx1 nCoV-19 y CoronaVac durante los primeros cinco meses de ejecución del Plan Nacional de Vacunación contra el COVID-19 en Colombia.

Metodología: Se llevó a cabo un estudio de cohorte de base poblacional, pareado, en el que se incluyeron 3.346.826 sujetos (1.673.413 personas en cada grupo), utilizando fuentes secundarias de información. El seguimiento corresponde al periodo entre el 11 de marzo y el 11 de agosto de 2021. Para estimar la efectividad se construyeron modelos de supervivencia de Cox de causa-específica en presencia de riesgos competitivos (hospitalización vs muerte por COVID-19), ajustados por potenciales confusores: sexo, edad, régimen de afiliación al sistema de salud, presencia de comorbilidades, número de pruebas PCR y antígeno reportadas durante la pandemia y municipio de residencia.

Resultados: La efectividad de las vacunas contra el COVID-19 aplicadas en adultos mayores para prevenir la hospitalización es del 69,9% (IC 95% 65,5% - 73,7%), para prevenir la muerte después de la hospitalización, del 79,4% (IC 95% 77,2% - 81,4%) y para prevenir la muerte sin hospitalización previa, del 74,5% (IC95% 71,1% - 77,5%). La efectividad de las vacunas para prevenir la muerte disminuye en un 27,7% y 21,9%, respectivamente para las personas con y sin antecedente de hospitalización por COVID-19, cuando se comparan los adultos entre 60 y 69 años con los adultos de 80 y más años. La mayor efectividad se presentó para la vacuna BNT162b2 (92,3% para



prevenir la hospitalización sin muerte posterior, 97,4% para prevenir la muerte después de la hospitalización y del 90,1% para prevenir la muerte sin hospitalización previa).

Conclusiones: Las vacunas Ad26.COV2.S, BNT162b2, ChAdOx1 nCoV-19 y CoronaVac son altamente efectivas para prevenir la hospitalización y la muerte por COVID-19 en adultos mayores de 60 años, si bien la efectividad de todas ellas disminuye conforme aumenta la edad para todas las vacunas.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, Vacunas contra el COVID-19, Adulto Mayor, Colombia



Introducción

Desde la detección oficial del primer caso y la posterior declaración de pandemia, la enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) ha afectado a millones de personas. Con corte al 10 de septiembre de 2021 se han reportado más de 223,3 millones de casos y 4,6 millones de muertes en todo el mundo (1). Además de las pérdidas vitales, la pandemia ha generado una de las mayores crisis sociales, económicas y sanitarias a nivel global de la historia reciente, y ha exacerbado las desigualdades sociales que persisten entre los países y en su interior.

Inicialmente, fueron las medidas no farmacológicas las que permitieron controlar la transmisión del virus, entre estas, el distanciamiento físico, el uso adecuado de tapabocas, el lavado de manos y la adecuada ventilación de los espacios, entre otros. Sin embargo, dada la disponibilidad de vacunas seguras y eficaces, desarrolladas en tiempo récord, la vacunación se convierte en un recurso esencial para afrontar de manera más certera la pandemia.

De otro lado, consistentemente se ha reportado que la edad avanzada se constituye como el mayor riesgo de enfermar gravemente, de requerir hospitalización especializada y de morir cuando ocurre la infección (2,3). Por esta razón, el Plan Nacional de Vacunación contra el COVID-19 adoptado en Colombia (4) priorizó en la primera fase la población adulta mayor, dada la mayor vulnerabilidad epidemiológica, de manera que la vacunación de adultos mayores en el país inició el 23 de febrero de 2021, cuando se aplicaron las primeras dosis a personas de 80 años y más.

Colombia adquirió cinco biológicos a través de acuerdo directos con empresas farmacéuticas, además de los que recibirá a través del mecanismo Covax, buscando acelerar el proceso de vacunación. Entre las vacunas adquiridas se encuentran las vacunas Ad26.COVS.2 (de Janssen, Johnson & Johnson), BNT162b2 (de Pfizer), ChAdOx1 nCoV-19 (de Oxford-AstraZeneca), CoronaVac (de Sinovac) y mRNA-1273 (de Moderna). Estas vacunas, aprobadas para aplicación de uso de emergencia en Colombia, han sido



estudiadas en términos de eficacia y seguridad. No obstante, resulta preciso estudiar ya no la eficacia, sino la efectividad de las vacunas cuando se aplican en condiciones no controladas de la vida real, especialmente en grupos poblacionales de alta vulnerabilidad. También resulta de interés comparar el desempeño de cada biológico en estas condiciones.

Este estudio evalúa la efectividad de la aplicación de las vacunas Ad26.COVS.2, BNT162b2, ChAdOx1 nCoV-19 y CoronaVac en la población de 60 años y más en Colombia, en un periodo donde la variante predominante en el país fue la variante μ (B.1.621). Este estudio tiene como propósito poner a disposición evidencia para la toma de decisiones frente a preguntas sobre la efectividad de la vacunación contra el COVID-19 en adultos mayores, en el marco de la evaluación integral del PNV contra el COVID-19 en Colombia.



Problema



SARS-CoV-2 y COVID-19

En diciembre de 2019, en China se presentó un brote de enfermedad respiratoria aguda, denominada COVID-19, que ocurre tras la infección por SARS-CoV-2, alertando sobre la aparición de un nuevo agente etiológico de interés. El 11 de marzo de 2020 fue declarada pandemia por la OMS. De acuerdo con Johns Hopkins University, al 10 de septiembre de 2021 se había reportado más de 223,3 millones de casos y 4,6 millones de muertes en todo el mundo por COVID-19 (1). Estados Unidos, India y Brasil son los países que han aportado la mayor cantidad de casos con 40,6, 32.0 y 33,2 millones, respectivamente.

La vacunación está definida por la OMS como *“una forma sencilla, inocua y eficaz”* de protección contra enfermedades infecciosas antes de entrar en contacto directo con el antígeno (5). Las vacunas para prevenir la infección por SARS-CoV-2 se consideran el enfoque más prometedor para frenar la pandemia por este virus, a fines de 2020 varias vacunas estaban disponibles para su uso en diferentes partes del mundo, más de 40 vacunas candidatas estaban en ensayos clínicos y más de 150 en ensayos preclínicos (6).

El primer caso de este virus en el territorio colombiano fue reportado el 6 de marzo de 2020, siendo declarada emergencia sanitaria en el país el 12 de marzo del mismo año. A partir de esa fecha el Gobierno colombiano inició la implementación de diversas intervenciones no farmacológicas para la contención de la enfermedad, algunas basadas en las recomendaciones de la OMS. Éstas se enfocaron en disminuir la velocidad de transmisión del virus, reduciéndose el número de casos graves simultáneos para aliviar la presión sobre el sistema de salud (7,8), las cuales fueron la única estrategia hasta enero de 2021, con impactos en la economía nacional y la salud mental de los colombianos (9,10). A partir del 17 de febrero de 2021 se inició la ejecución del Plan Nacional de Vacunación contra el COVID-19.



Vacunación contra el COVID-19

Las vacunas contra COVID-19 disponibles hasta ahora se administran por vía intramuscular y provocan principalmente una respuesta inmunitaria sistémica, con una protección menos sólida en la mucosa respiratoria superior a la desarrollada después de una infección natural (11,12). Para la fabricación de éstas vacunadas se probaron diferentes plataformas, algunas de estas con enfoques tradicionales, como virus inactivados, como los usados en la vacuna contra la influenza. También se usó virus vivos atenuados, como los usados en la vacuna contra el sarampión. Otros enfoques emplean plataformas más recientes, como proteínas recombinantes, como las utilizadas para las vacunas contra el virus del papiloma humano y vectores como los utilizados para las vacunas contra el ébola. Algunas plataformas, como las vacunas de ARN y ADN, no se habían empleado en una vacuna autorizada (13).

En esta investigación se consideraron las personas con esquemas completos de vacunación con los biológicos Ad26.COVS.2 de Janssen, producida por Johnson & Johnson; BNT162b2, desarrollada por Pfizer-BioNTech; ChAdOx1 nCoV-19, producida por AstraZeneca y CoronaVac producida por Sinovac.

El rendimiento de una vacuna se evalúa inicialmente en condiciones controladas e ideales, de donde puede obtenerse la eficacia del biológico para generar inmunidad frente al microorganismo para el que fue desarrollado. Los estudios de fase II y III de las vacunas han reportado eficacias para las vacunas del **62,1%** (IC95%: 36,7 – 83,0) para Ad26.COVS.2, **95,0%** (IC95%: 90,3% - 97,6%) para BNT162b2 (14), **85,0%** (IC95%: 58,0 – 95,0) para ChAdOx1 nCoV-19 (15) y **65,3%** para CoronaVac (16). Para evaluar la efectividad y la seguridad de las vacunas en condiciones del mundo real, varios países llevan a cabo estudios poblacionales, considerando otros factores que intervienen en la generación de inmunidad para COVID-19 (17).

El Plan Nacional de Vacunación contra el COVID-19 fue adoptado en mediante el Decreto 109 de 2021 y modificado mediante los Decretos 404 y 466 de 2021. Debido al mayor riesgo observado de complicación y muerte por COVID-19 en adultos mayores, este grupo poblacional fue priorizado en la Fase 1: Etapas 1 y 2. Así, desde el 24 de febrero de 2021 al 8 de septiembre de 2021 –en 196 días– se han aplicado 9,5 millones



de dosis contra el COVID-19 en adultos mayores de 60 años, 45,3% de las cuales corresponde a segundas dosis o monodosis, de manera que 4,3 millones de adultos mayores de 60 años tienen a la fecha esquemas completos de vacunación, lo que corresponde al 60,5% de este grupo poblacional.

En la actualidad no se tiene una estimación de la efectividad de las vacunas en la población colombiana, específicamente para la población adulta mayor, quienes fueron priorizados en el primer lugar por el Plan Nacional de Vacunación. El Decreto 109 de 2021 (4) asigna al Ministerio de Salud y Protección Social la responsabilidad de adelantar el monitoreo y evaluación del Plan de Vacunación. El presente estudio responde a la necesidad de contar con evidencia propia sobre la efectividad de las vacunas en el país que apoye la toma de decisiones.

Pregunta de Investigación

¿Cuál es la efectividad de las vacunas contra el COVID-19 para prevenir la hospitalización y la muerte en los adultos de 60 años y más que recibieron esquemas completos de vacunación durante los primeros cinco meses de ejecución del Plan Nacional de Vacunación contra el COVID-19 en Colombia?

Preguntas secundarias

¿Cuál es la efectividad, según sexo y grupo de edad, de las vacunas contra el COVID-19 para prevenir la hospitalización y la muerte por esta causa en adultos de 60 años y más, quienes recibieron esquemas completos de vacunación?

¿Cuál es la efectividad, según laboratorio del biológico y grupo etario, de las vacunas contra el COVID-19 para prevenir la hospitalización y la muerte en adultos de 60 años y más, quienes recibieron esquemas completos de vacunación?



Hipótesis

H₁: Las vacunas aplicadas en Colombia tienen una efectividad superior al 60% para prevenir la hospitalización y la muerte por COVID-19 cuando se aplican en adultos de 60 años y más.

H₂: No existen diferencias en la efectividad para prevenir la hospitalización y la muerte por COVID-19, relacionada con la edad de la persona inmunizada, de las vacunas aplicadas en Colombia a adultos de 60 años y más.

H₃: No existen diferencias en la efectividad para prevenir la hospitalización y la muerte entre las vacunas aplicadas en Colombia a adultos mayores de 60 años y más.



Objetivos



Objetivo General

Estimar la efectividad de las vacunas contra el COVID-19 para prevenir la hospitalización y la muerte de adultos mayores con esquemas completos de vacunación durante los primeros cinco meses de ejecución del Plan Nacional de Vacunación contra el COVID-19 en Colombia.

Objetivos Específicos

- Estimar y comparar la efectividad de las vacunas para prevenir la hospitalización y la muerte por COVID-19 en adultos de 60 años y más, controlando por potenciales confusores (sexo, edad, comorbilidades, régimen de afiliación al sistema de salud, número de pruebas PCR o antígeno realizadas durante toda la pandemia y municipio de residencia), según el grupo etario
- Comparar la efectividad de las vacunas para prevenir la hospitalización y muerte por COVID-19 en adultos de 60 años y más, controlando por potenciales confusores, según el tipo de vacuna



Metodología



Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional de base poblacional, analítico, de cohorte cerrada con pareamiento.

Población de estudio

La población de estudio está conformada por todos los adultos mayores a partir de los 60 años, habitantes en Colombia, quienes hacen parte de la población blanco para recibir la vacuna contra el COVID-19 en el marco del PNV adoptado para Colombia.

Durante el proceso de construcción de la base maestra para acceder a la vacunación contra el COVID-19 se identificaron 7.671.693 personas, quienes conforman la población de estudio para esta investigación y de donde se seleccionaron los individuos expuestos y no expuestos a la vacunación. De acuerdo con las proyecciones del DANE, esta población se estima en 7.107.914 personas de 60 y más años, para el año 2021 (18). Después de aplicar los criterios de selección y de realizar el pareamiento fueron incluidos en el estudio 3.346.826 sujetos entre vacunados con esquema completo (expuestos) y no vacunados (no expuestos).

Criterios de selección

Criterios de Inclusión

En la cohorte con esquema completo de vacunación contra el COVID-19 se incluyeron las personas:

- De 60 años y más
- Habitantes en Colombia incluidos en el PNV



- Con esquemas completos de vacunación contra COVID-19 (contados a partir del día 15 posterior a la dosis con la que finaliza el esquema)

En la cohorte de no vacunados se incluyeron las personas:

- De 60 años y más
- Habitantes en Colombia incluidos en el PNV
- Sin ninguna dosis de vacuna contra el COVID-19

Criterios de Exclusión

Entre quienes cumplieron con los criterios de inclusión, tanto entre los vacunados como entre los no vacunados, se excluyeron quienes:

- Tenían antecedente de COVID-19 antes de la instauración de la cohorte
- Presentaban esquemas heterólogos de vacunación
- Presentaron alguno de los desenlaces (hospitalización o muerte) entre la fecha de aplicación del biológico y los 14 días posteriores.
- Presentaban datos implausibles en las fuentes de información o problemas de calidad del dato, entre ellos: edad superior a 110 años, fecha de muerte u hospitalización anterior a la fecha de vacunación, fecha de vacunación anterior a la fecha de inicio del PNV, registros duplicados (caso en el cual solo se tomó el dato más reciente)
- No cuenten con datos completos para variables de exposición y de ajuste.

Pareamiento

Después de aplicar los criterios de selección, los individuos fueron distribuidos en grupos de acuerdo con sus características (potenciales confusores), a saber: sexo, edad (en edades simples), haber sido diagnosticados con cáncer, diabetes, enfermedad renal crónica, hipertensión, VIH-Sida, el régimen de afiliación al sistema de salud (contributivo-subsidiado) y municipio reportado de residencia.

Posteriormente, los individuos al interior de cada grupo fueron ordenados aleatoriamente a partir de una distribución uniforme $X \sim U(0,1)$, de manera



independiente para vacunados y no vacunados. Este ejercicio permitió seleccionar parejas (no vacunado-vacunado) considerando el orden generado por el proceso aleatorio con el mismo perfil dada todas las combinaciones posibles de los valores de las variables confusoras. Es decir, el individuo no vacunado en la primera posición al interior del grupo fue emparejado con el individuo vacunado en la primera posición del mismo grupo. De esta manera, se asignó al individuo no vacunado el mismo tiempo de entrada de su contraparte vacunada (tiempo cronológico). Las parejas están conformadas por individuos que comparten todas las características mencionadas como variables confusoras, excepto la exposición a la vacuna.

Cuando el sujeto no vacunado presentó un evento (hospitalización o muerte) antes de los 14 días posteriores a la vacunación de su pareja vacunada, el individuo no vacunado fue reemplazado por el siguiente sujeto en el orden previamente definido. Este proceso se llevó a cabo de manera iterativa hasta que se conformaron todas las parejas posibles dentro de cada grupo.

Periodo de observación, seguimiento y censuras

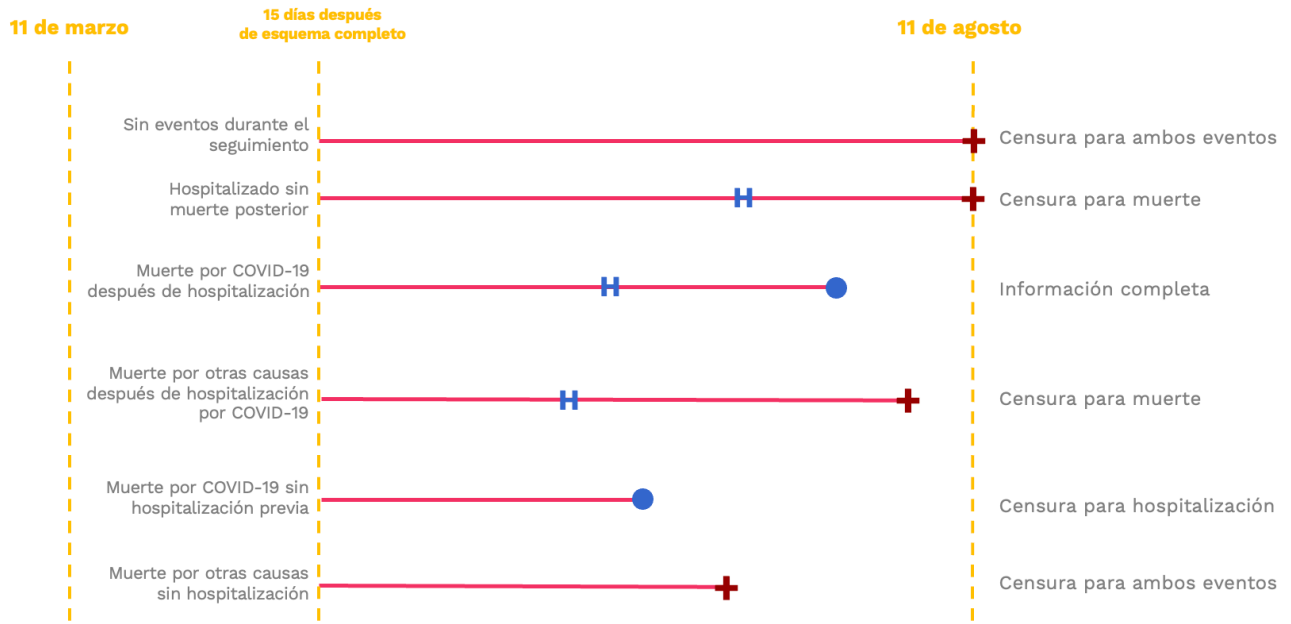
El periodo de observación corresponde a los días entre el 11 de marzo al 11 de agosto de 2021 (153 días), de los cuales cada individuo aportó un tiempo de seguimiento específico dado entre el día 15 posterior a completar el esquema de vacunación del individuo vacunado en la dupla y el día del evento o la censura de manera individual.

Como se muestra en la figura 1, se pueden presentar varios tipos de censuras a la derecha, dadas por las personas que mueren por causas diferentes al COVID-19 y por quienes terminan el periodo de seguimiento y observación sin haber presentado el desenlace de interés (hospitalización y/o muerte por COVID-19).

El tiempo de seguimiento de cada pareja inicia a partir del día 15 después de la aplicación de la dosis con la que el sujeto vacunado culmina su esquema que es el tiempo biológicamente importante definido para que el biológico suscite la respuesta inmune.



Figura 1. Censuras del estudio de cohorte para estimar la efectividad de las vacunas contra el COVID-19 en adultos de 60 años y más en Colombia para prevenir la hospitalización y la muerte por COVID-19

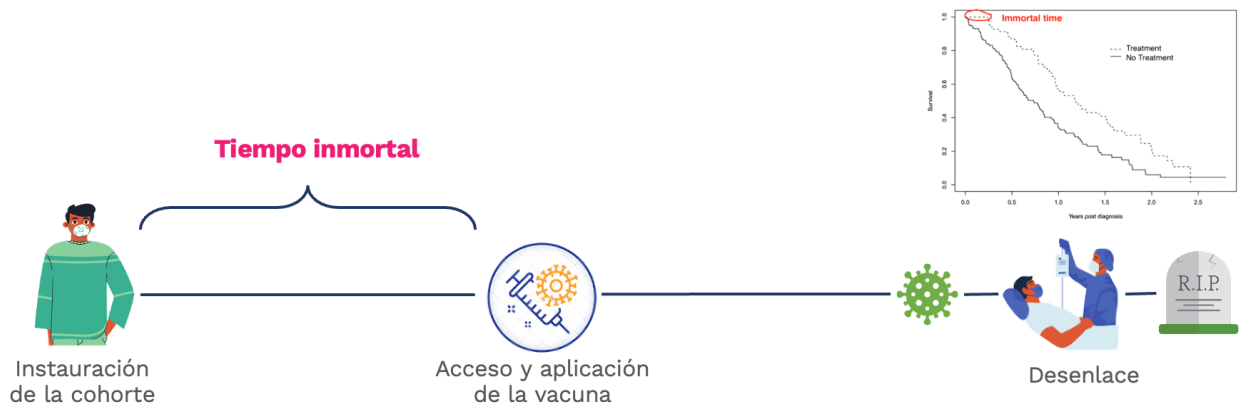


Fuente: elaboración propia

Consecuentemente, los eventos (hospitalización o muerte por COVID-19) que ocurrieron antes de los 15 días de haber completado el esquema no se consideran en el análisis (criterio de exclusión) como una medida para controlar el sesgo de *tiempo inmortal* (Figura 2). El tiempo inmortal se define como un período de seguimiento de la cohorte durante el cual, debido a la definición de exposición, el resultado en estudio no pudo ocurrir (19), como se ilustra, para esta investigación, en la Figura 2.



Figura 2. Ilustración del sesgo de tiempo inmortal



Fuente: elaboración propia

Exposición

La exposición está dada por la vacunación con esquema completo contra el COVID-19. Como se indicó anteriormente, en el marco del PNV se han aprobado biológicos desarrollados por diferentes laboratorios farmacéuticos; sin embargo, en el periodo de observación en la población de 60 años y más los biológicos usados corresponden a las vacunas Ad26.COV2.S, BNT162b2, ChAdOx1 nCoV-19 y CoronaVac, razón por la cual el estudio se restringe exclusivamente a quienes fueron vacunados con estas vacunas, con esquemas completos y homólogos.

En este sentido, la cohorte no expuesta está conformada por las personas de al menos 60 años, quienes en el periodo de observación no recibieron ninguna dosis de la vacuna contra el COVID-19.

Definición de desenlaces

Fueron definidos dos desenlaces, a saber, hospitalización y muerte por COVID-19. Debido a que ambos eventos compiten en el tiempo se utilizó una aproximación analítica de supervivencia con riesgos competitivos. En este sentido cada individuo tiene el riesgo de que suceda solo uno de tres eventos posibles:



Hospitalización sin muerte posterior

Corresponde a los sujetos para los cuales existen registros de hospitalización por COVID-19 en su tiempo específico de seguimiento, pero para quienes no existe un registro de defunción (ni por COVID-19 ni por otras causas de muerte) durante el periodo de observación.

Muerte por COVID-19 después de hospitalización

Corresponde a los sujetos que presentan un certificado de defunción durante el tiempo específico de seguimiento, cuya probable causa de muerte corresponde a COVID-19, pero para los cuales existe un registro de hospitalización por COVID-19 en el tiempo que antecede inmediatamente a la muerte.

Muerte por COVID-19 sin hospitalización previa

Corresponde a los sujetos que presentan un certificado de defunción durante el tiempo específico de seguimiento, cuya probable causa de muerte corresponde a COVID-19, pero para los cuales **no** existe un registro de hospitalización por COVID-19 en el tiempo que antecede inmediatamente a la muerte en el mismo periodo.

Fuentes de información

Para llevar a cabo este estudio se utilizaron diversas fuentes de información. A continuación, se detalla cada una de ellas

Tabla 2. Fuentes de información

Información	Fuente
Población de estudio	Aplicativo MiVacuna – MinSalud, OTIC
Población vacunada con esquema completo (exposición)	Sistema de Información PAIWEB - MinSalud, OTIC
Presencia de enfermedades crónicas de riesgo (ERC, HTA, DM, VIH)	Cuenta de Alto Costo - MinSalud
Régimen de afiliación al Sistema de Salud Colombiano	Base de datos única de afiliados – BDU MinSalud, OTIC



Información	Fuente
Hospitalización por COVID-19	Aplicativo SegCovid - MinSalud, OTIC
Muerte por COVID-19	Registro Único de Afiliados al Sistema de Salud – RUAF. MinSalud – OTIC
Muerte por otras causas	Registro Único de Afiliados al Sistema de Salud – RUAF. MinSalud – OTIC
Pruebas diagnósticas de infección por Sars-CoV-2	Sismuestras - MinSalud

Operacionalización de las variables

Los datos obtenidos de las fuentes de información se hicieron operativos para su análisis según el siguiente diccionario de variables (Tabla 3).

Tabla 3. Operacionalización de las variables incluidas en el estudio

Nombre de la variable	Tipo de variable	Definición operativa	Escala de medición
Sexo	Cualitativa	Hombre Mujer	Nominal, dicotómica
Edad	Cuantitativa	Años	De razón, discreta
Grupo de edad	Cualitativa	60 – 69 70 – 79 80 y más	Ordinal, politómica
Régimen de afiliación al SGSSS	Cualitativa	Contributivo Subsidiado	Nominal, dicotómica
Presencia de comorbilidades			
Hipertensión	Cualitativa	Si - No	Nominal, dicotómica
Diabetes	Cualitativa	Si - No	Nominal, dicotómica
Cáncer	Cualitativa	Si - No	Nominal, dicotómica
Enfermedad renal	Cualitativa	Si - No	Nominal, dicotómica
VIH - Sida	Cualitativa	Si - No	Nominal, dicotómica
Vacunado con esquema completo	Cualitativa	Si - No Variable que define el grupo de exposición	Nominal, dicotómica
Fecha de vacunación con la que culmina el esquema	Cuantitativa	DD/MM/AAAA	De razón, discreta
Vacuna aplicada	Cualitativa	Ad26.COV2.S BNT162b2 ChAdOx1 nCoV-19 CoronaVac	Nominal, dicotómica
Municipio de residencia	Cualitativa	Municipio de residencia de la persona, según DIVIPOLA	Nominal, politómica



Nombre de la variable	Tipo de variable	Definición operativa	Escala de medición
Pruebas	Cuantitativa	Número de pruebas PCR y antígeno registradas en sismuestras	De razón, discreta
Hospitalizado	Cualitativa	Si – No	Nominal, dicotómica
Muerte por COVID-19	Cualitativa	Si – No Corresponde a las muertes sospechosas por COVID-19 registradas en RUAF-ND	Nominal, dicotómica
Muerte por otra causa	Cualitativa	Si – No	Nominal, dicotómica

Preparación de la base de datos

Los datos fueron obtenidos de las bases de datos de PAIWEB, RUAF-ND, SIVIGILA, Cuenta de Alto Costo y de la base maestra de vacunación de la aplicación MiVacuna. Para lograr la mayor disponibilidad de datos se realizó la última consulta el 27 de agosto de 2021.

Se identificaron los pacientes expuestos en la base de PAIWEB donde 7'608.914 correspondieron a esquemas completos y 5'486.759 a esquemas incompletos o de primera dosis. En 376.306 personas se identificó la fecha de aplicación de la segunda dosis, pero no se encontró la aplicación de la primera. Estos casos se etiquetaron como dosis perdidas debido que no se encontró el rótulo del laboratorio de la vacuna administrada. Tanto esquemas mixtos como dosis perdidas fueron retirados del análisis. Se eliminaron además datos duplicados.

Los pacientes no expuestos se identificaron en la base de datos maestra de priorización de donde se seleccionaron 11'102.221 de registros correspondientes a personas entre 60 y 110 años que no aparecían como vacunados en los registros de Paiweb. Posteriormente, se retiraron registros de pacientes sin información adecuada para el análisis.

En la base de RUAF-ND se identificaron 61.239 personas mayores de 60 años con COVID-19 como probable causa de muerte (código CIE-10 U07.1). Estos registros se usaron para identificar los fallecidos tanto vacunados como no vacunados. Se

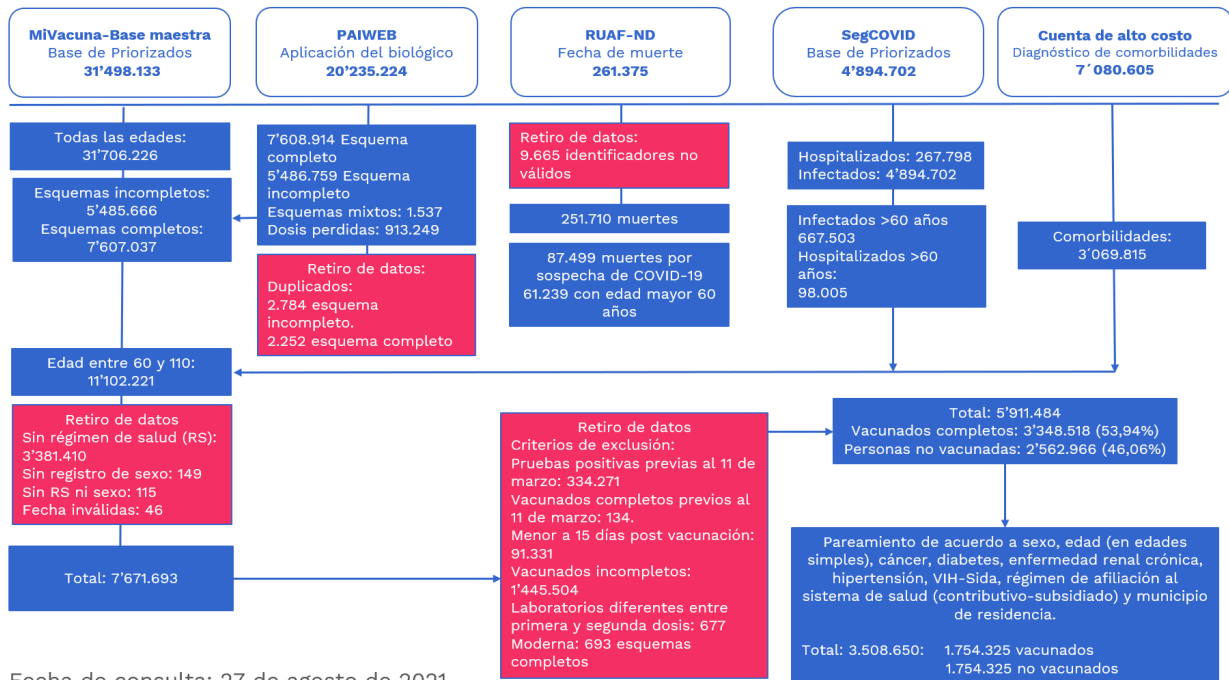


identificaron en la base SegCovid 98.005 pacientes hospitalizados por COVID-19, mayores de 60 años, en ambos grupos.

La cuenta de alto costo consigna información de pacientes con enfermedades clasificadas como de alto costo de atención, entre las que se encuentra la enfermedad renal crónica, hipertensión arterial, diabetes mellitus, cáncer e infección por el virus de inmunodeficiencia humana. Esta fuente de información contiene datos sobre varias de las comorbilidades que se han relacionado con un alto riesgo de cursar con enfermedad grave o morir por COVID-19. En total se identificaron 3'069.815 personas con al menos una de las comorbilidades.

Del cruce de la información anteriormente mencionada se obtuvieron datos de 7'671.693 pacientes. Luego de aplicar los criterios de selección se conformó una base de 5'564.630 registros aptos para el estudio. La figura 3 describe el detalle.

Figura 3. Preparación de la base de datos para el estudio



Fecha de consulta: 27 de agosto de 2021



Análisis estadístico

Caracterización – Análisis descriptivo

Se adelantó un análisis descriptivo de la población de estudio considerando las variables del estudio, según exposición (vacunados vs no vacunados) y por biológico aplicado. Para las variables cuantitativas se calculó la mediana y el rango intercuartílico (RIC); las variables cualitativas fueron descritas como porcentajes.

Análisis de supervivencia

Se calcularon las funciones de supervivencia (para el tiempo a la hospitalización - tiempo a la muerte por COVID-19) a partir del estimador de Kaplan-Meier, acompañado de las tablas de riesgos. Esta estimación se realizó en general, por grupos de edad (60-69, 70-79, 80 y más) y laboratorio del biológico.

La estimación de la efectividad se realizó a través de la construcción de modelos de regresión de Cox de causa-específica en presencia de riesgos competitivos. La efectividad de la vacunación se estimó como $1 - HR$. La estimación del HR (hazard ratio o razón de riesgos) se hizo con modelos crudos y ajustados. En el primero se usaron los datos completos de los sujetos pareados por una serie de características específicas, donde la exposición a la vacunación como única variable explicativa. Este modelo no reconoce la correlación que hay entre los sujetos pareados. El modelo final empleado utilizó la estratificación por cada pareja, lo que permite incluir la estructura de correlación entre las parejas.

En la estimación de la efectividad para cada tipo de biológico se incluyeron como variables de ajuste: sexo, edad (en edades simples), presencia de hipertensión, diabetes, cáncer o enfermedad renal, régimen de afiliación y total de pruebas PCR o antígeno registradas; además, el municipio de residencia se incluyó como un intercepto aleatorio para el ajuste, sin incluir el pareamiento como estrato. En este informe se reportan exclusivamente los resultados de los modelos ajustados.

Para comprobar el cumplimiento de los supuestos se graficaron los logaritmos de los riesgos acumulados para vacunados y no vacunados, confirmando que las diferencias



entre las curvas fueran constantes a lo largo del tiempo. Además, se evaluó si las curvas dadas por el $-\log[\log(\text{probabilidad de supervivencia})]$ (transformación log-log de las funciones de supervivencia contra el logaritmo del tiempo) eran paralelas.

Control de sesgos

Sesgo de selección

El sesgo de selección ocurre cuando los participantes del estudio difieren sistemáticamente de la población general de la que son extraídos. Este sesgo se ve controlado en esta investigación debido a que se trata de un estudio de base poblacional, lo cual incrementa su validez externa. Otro aspecto crucial es la intercambiabilidad entre el grupo expuesto y no expuesto por características diferentes a la intervención, en este caso, la vacunación contra el COVID-19, lo cual indica que la comparación entre los grupos sería adecuada; en este sentido, este estudio fue pareado desde su diseño, con lo cual se controla también este posible sesgo.

Sesgo de tiempo inmortal

El sesgo de tiempo inmortal ocurre cuando la supervivencia antes de la exposición se cuantifica dentro del tiempo-persona-expuesta. Es decir, cuando se considera en el tiempo de aporte de cada individuo expuesto los días entre el inicio del periodo de observación y su exposición, en este caso, la vacunación con esquema completo. Dado que la persona sobrevivió para recibir la dosis, la probabilidad de presentar el evento (defunción) en ese lapso es nula.

Mala clasificación diferencial

Se trata de un error que ocurre cuando los individuos son asignados a una categoría diferente a la que deberían estar, lo que conduce a asociaciones incorrectas entre las categorías asignadas, interfiriendo en la estimación de los resultados de interés. La prevención del sesgo por clasificación errónea incluye el uso de las mediciones más



precisas disponibles y pensar detenidamente sobre la categorización de individuos o puntos de datos en grupos.

En este estudio es probable haber incurrido en este sesgo por mala clasificación de la exposición y del desenlace. En cuanto a la exposición, es altamente probable que quienes aparezcan como expuestos (esquemas completos) efectivamente hayan sido vacunados. Por otro lado, los rezagos en el cargue de la información al sistema nominal de vacunación PAIWEB llevaría a que quienes aparecen no expuestos realmente sí fueron vacunados con esquemas completos de vacunación. Este sesgo se ve mitigado porque la población objeto de estudio fueron los primeros en recibir la vacuna en el país, existiendo menos rezago en comparación con los demás grupos etarios.

Otra fuente de mala clasificación proviene de aquellos registros para los cuales aparecía información de la segunda dosis, pero no de la primera. Los casos donde no se contaba con información de primera dosis fueron excluidos de análisis principal para evitar introducir un sesgo, pero se realizó un segundo análisis de sensibilidad incluyendo estos registros como esquemas completos.

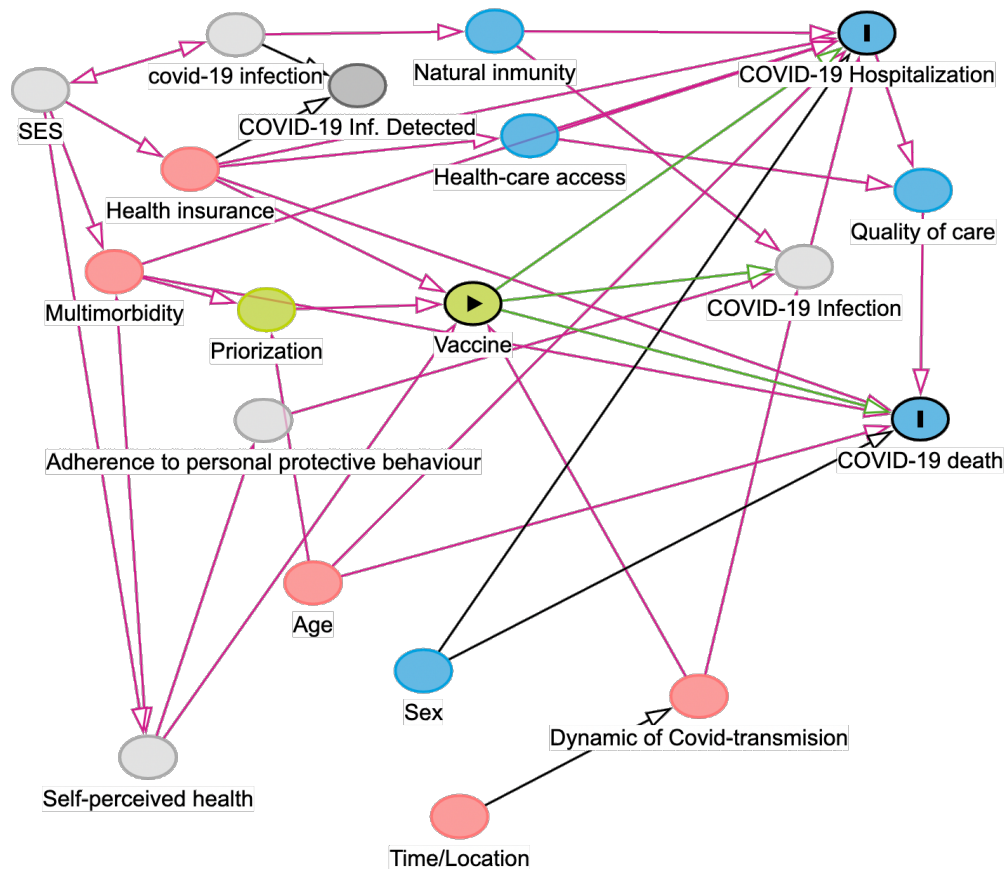
Finalmente, se realizó el análisis de sensibilidad, analizando el cambio en los estimadores puntuales cuando se fija y va aumentando el porcentaje de individuos “no expuestos” que efectivamente habían recibido la vacuna.

Sesgo de falta de información para el análisis multivariado

Para analizar la identificabilidad de los efectos de las vacunas sobre los desenlaces de interés se realizó un diagrama causal acíclico dirigido (DAG por sus siglas en inglés), para identificar las potenciales variables confusoras requeridas para el ajuste. Este análisis permitió confirmar que bajo el modelo especificado las variables usadas para el pareamiento y ajuste tienden a generar estimaciones insesgadas de la efectividad de las vacunas. El modelo está disponible en <http://dagitty.net/dags.html?id=W1Li3g> (Figura 4).



Figura 4. Diagrama Causal Acíclico Dirigido construido para identificar las variables mínimas de ajuste para el estudio



Software utilizado

Para la estimación de los HR y el cálculo de los riesgos acumulados en el tiempo se usaron los paquetes *survival* 3.2-11 (para estimar las funciones de Kaplan-Meier) y *riskRegression* v.2020.12.08 (para los modelos de riesgos competitivos de Cox) del software estadístico R, versión 4.1.0 de libre uso.



Consideraciones éticas

Los investigadores de este estudio están comprometidos con el respeto y cumplimiento de los cuatro principios de la bioética (autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia). Soportando lo anterior como sigue:

1. Resolución 8430 de 1993, en la sección de Disposiciones Generales, Artículo 4. Se expone objetivamente el cómo las acciones en investigación en salud deben contribuir, presentando seis pautas citadas y argumentadas a continuación:

1.1. Conocimiento de procesos biológicos y psicológicos. La propuesta “Protocolo de estudio de seguimiento de la efectividad de las vacunas contra el SARS-CoV-2 en Colombia”. Tiene la capacidad de generar conocimientos novedosos en el dominio de la biología de la enfermedad. Pretende generar conocimiento acerca de la efectividad y seguridad de las vacunas usadas en la población colombiana, definiendo un perfil de seguridad para cada una de ellas, así como la efectividad frente a la enfermedad COVID-19. Además, se pretende caracterizar regionalmente el rendimiento de una vacuna en comparación con su homóloga, así como respecto de la población local, esto con el interés de generar mediciones que puedan estimar el mayor impacto a lograr con uno de los biológicos en una población específica, esto con el fin de fortalecer el programa de inmunización.

De esta investigación además se podrían proponer investigaciones futuras acerca de la efectividad de las vacunas frente a variantes genéticas derivadas del SARS-CoV-2, así como de los efectos adversos a presentarse de acuerdo con características propias de las personas residentes en determinada región. Acerca de los aspectos psicológicos, esta investigación no tiene el alcance de medir variables que puedan emitir un juicio en este tópico.

1.2. Conocimiento en vínculos entre causa de la enfermedad, práctica médica y estructura social. Las vacunas contra el SARS-CoV-2 exponen la generación de eventos adversos asociados a la vacunación. Los anteriores pueden manifestarse desde dolor local y enrojecimiento de autorresolución en el lugar



de la punción hasta cuadros severos de anafilaxia y eventos trombóticos. Con el presente estudio de manera retrospectiva se espera identificar el riesgo atribuible en las condiciones de base de los pacientes que presentaron reacciones adversas.

1.3. Prevención y control de los problemas en salud. Caracterizando el perfil de seguridad de las vacunas en la población durante las etapas tempranas de su inoculación, se podrá realizar proyecciones acerca de quién puede ser un candidato idóneo para cual vacuna, cuál es el mejor esquema de vacunación, y cuál vacuna ha demostrado mejor desempeño. Talque a mediano plazo pueda fortalecerse el programa de inmunización, esperando mejores resultados, con los ajustes resultantes de los análisis de esta investigación.

1.3.1. Conocimiento y evaluación de efectos nocivos del ambiente en salud: El estudio no sólo busca establecer el rendimiento de la vacuna mediante la disminución del riesgo de complicaciones en la salud de los pacientes expuestos al virus, sino también permitirá establecer el perfil de seguridad de las vacunas. Lo que será evaluado teniendo en cuenta el universo de reacciones favorables y adversas producidas por la vacuna en un individuo.

1.3.2 Estudio de técnicas y metodologías a emplear en servicios de salud. Las características del diseño de estudio lo hacen en temporalidad un análisis retrospectivo, por lo que la obtención de la información será después del empleo en la información embebida en las bases de datos.

1.3.3 Producción de insumos para la salud. La creación de evidencia a partir de análisis de efectividad dando lugar a conclusiones que permitan tomar la mejor decisión para el uso de una vacuna determinada en una población específica.

1.4. En el Capítulo 1. De la Resolución 8430 de 1993. Los artículos 5 y 8, exponen que toda investigación debe velar por salvaguardar la dignidad, el bienestar y la privacidad de los individuos y sean identificados sólo cuando los resultados lo requieran. La investigación que se propone tomará los registros de bases de datos; será restringido el acceso de profesionales quienes puedan identificar los



nombres de las personas de quienes son colectados los datos, se firmarán acuerdos de confidencialidad para salvaguardar la identidad de quienes son sujetos de estudio por la consigna de su información personal una vez tratados como pacientes del evento 346 virus nuevo, correspondiente a la sospecha de infección por COVID-19. Se trabajará sólo con la información de las bases de datos de trabajo, sin consultar a un ningún paciente en su teléfono personal o dirección por el proceso de infección y/o enfermedad COVID-19. Por lo anterior quedan cobijados las demandas respecto del bienestar, privacidad y dignidad de los participantes.

1.5. Clasificación del riesgo. Citando textualmente el artículo 11, de la Resolución 8430 de 1993: Para efectos de este reglamento las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías: Investigación sin riesgo, Investigación con riesgo mínimo e Investigaciones con riesgo mayor que el mínimo. Al tratarse de un estudio de análisis de base de datos, retrospectivo, este se considera una:

- a. **“Investigación sin riesgo:** son los estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”.

Que como bien lo dice, porque la propuesta aborda la investigación documental retrospectiva con las bases de datos de los pacientes, donde no habrá modificaciones de ningún tipo a variables en ningún ámbito que afecten a los pacientes que serán sujetos de la investigación; acerca del alcance que tenga los resultados, no están contempladas en las especificaciones acerca de los riesgos que cita el artículo 11.

1.6. Sin consentimiento informado.

Esta investigación utiliza información de bases de datos de pacientes, su carácter retrospectivo no permite la modificación de ningún tipo a las variables



en cualquier ámbito del paciente, tampoco es de interés conocer la identidad del paciente ni relacionarlo en su persona directamente con la investigación. Y acerca de la manipulación de los datos, ellos al tratarse de un contexto de emergencia sanitaria, todos los pacientes y personas vacunadas están expuesta a que sus datos puedan ser utilizados en este tipo de ejercicios en investigación.

1.7. Grupos especiales.

Se trata de una investigación sobre datos que se han coleccionado por un período de tiempo previo, es decir el carácter retrospectivo del estudio no pretende involucrar a los participantes en la investigación con los individuos a quienes se les seleccionó como sujetos de estudio, en la investigación se especifica que se trabajará en datos de población adulta. La información disponible de acuerdo con el plan de vacuna corresponde al grupo de personas quienes son parte del cuerpo de personal asistencial en diferentes servicios de atención en salud del país, así como se tiene el grupo de personas de adultos mayores correspondiendo al grupo etario de mayores de 60 años.

1.8. No se manifiestan conflictos de interés entre los investigadores.



Resultados



Se analizaron 3.346.826 adultos de 60 años y más, quienes fueron pareados en una relación 1:1 (vacunado : no vacunado) según covariables identificadas como potenciales variables de confusión.

Caracterización social, demográfica y clínica de los adultos de 60 años y más, según grupo de estudio

Los sujetos vacunados y no vacunados presentan las mismas características sociales, demográficas y clínicas debido al pareamiento. La base de datos final analizada consta de una mayor proporción de mujeres (55,7%), cuya mediana de edad fue de 68 años (RIC 11 años) y afiliados al régimen contributivo del sistema general de seguridad social en salud en el 54,2% de los casos. El 34,6% de los participantes tenía al menos una enfermedad de base identificada como factor de riesgo para enfermar gravemente y morir por COVID-19 (Tabla 3).

Las personas vacunadas con CoronaVac eran, en promedio, mayores que las personas que recibieron los demás biológicos, siendo el que fue aplicado con mayor frecuencia en sujetos de 80 años y más.

También se encontraron diferencias en la distribución de afiliación a los regímenes del sistema de salud, de manera que las personas vacunadas con Ad26.COVS.2 y CoronaVac con mayor frecuencia pertenecían al régimen subsidiado, mientras que los vacunados con BNT162b2 y ChAdOx1 nCoV-19 con mayor frecuencia estaban afiliados al régimen contributivo.



Tabla 3. Caracterización social, demográfica y clínica de los adultos incluidos en el estudio, según laboratorio de la vacuna

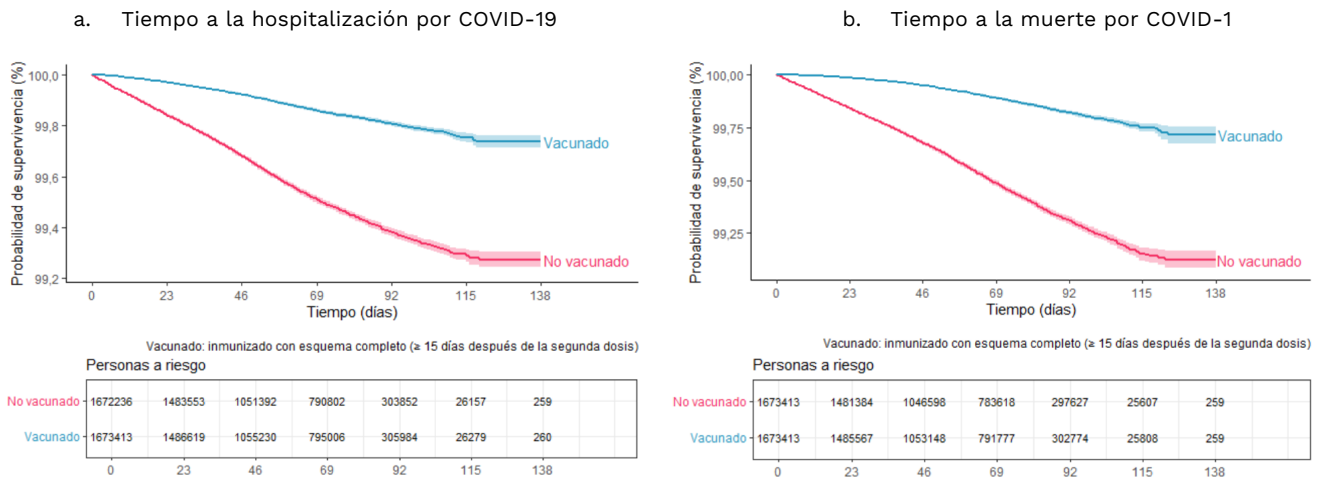
	Vacunados 1.673.413				No vacunados 1.673.413	Total 3.346.826
	Ad26.COV2.S 44.127	BNT162b2 591.431	ChAdOx1 nCoV-19 109.020	CoronaVac 928.835		
Edad Med (RIC)	65 (62 - 69)	66 (63 - 69)	70 (66 - 73)	72 (64 - 80)	68 (64 - 75)	68 (64 - 75)
Grupos de edad (%)						
60 - 69	76,2	77,4	45,0	39,7	54,3	54,3
70 - 79	19,7	20,7	51,9	34,9	30,6	30,6
80 y más	4,2	1,9	3,2	25,4	15,1	15,1
Sexo (%)						
Hombre	50,6	43,3	45,7	44,5	44,3	44,3
Mujer	49,4	56,7	54,3	55,6	55,7	55,7
Régimen de afiliación (%)						
Contributivo	31,4	62,1	59,0	49,7	54,2	54,2
Subsidiado	68,6	37,9	41,0	50,3	45,8	45,8
Comorbilidades (%)						
Al menos una comorbilidad	22,6	32,3	37,9	36,3	34,6	34,6
Cáncer	0,7	1,6	1,8	1,5	1,5	1,5
Diabetes	6,0	9,2	11,1	9,5	9,4	9,4
Enfermedad renal crónica	2,5	4,5	6,4	7,1	6,0	6,0
Hipertensión arterial	20,8	29,3	34,8	34,0	32,1	32,1
VIH - Sida	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Búsqueda de atención						
No. de pruebas PCR-antígeno reportadas Prom (DE)	0,2 (0,6)	0,4 (0,9)	0,4 (0,8)	0,3 (0,8)	0,3 (0,8)	0,3 (0,8)
Desenlace (%)						
Hospitalización sin fallecimiento	0,01	0,02	0,01	0,08	0,15	0,10
Fallecimiento después de Hospitalización	0,00	0,01	0,00	0,12	0,33	0,20
Fallecimiento sin hospitalización	0,00	0,01	0,00	0,06	0,12	0,08



Análisis de supervivencia

El riesgo de hospitalización y de muerte por COVID-19 fue mayor para las personas no vacunadas tal como se observa en las curvas de supervivencia (Figura 5). Las personas no vacunadas tienen un riesgo varias veces superior de ser hospitalizadas o fallecer por COVID-19 en comparación con las personas vacunadas.

Figura 5. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para adultos mayores de 60 años, vacunados y no vacunados contra el COVID-19. Colombia, 2021.

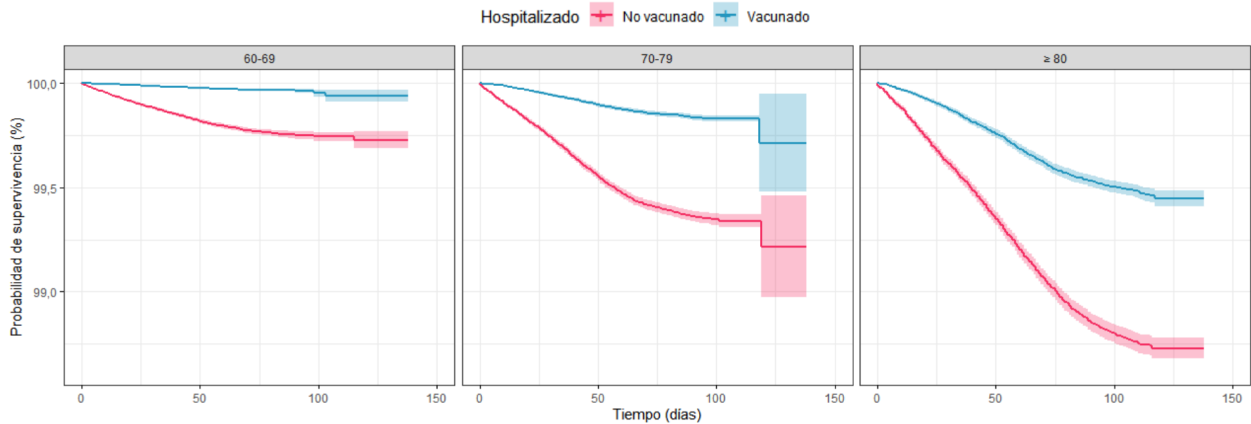


Al desagregar la muestra por grupos de edad se observa que la probabilidad de que se presente el evento de hospitalización o muerte por COVID-19, tanto en la cohorte expuesta como en la no expuesta se incrementa a medida que aumenta la edad, de manera más pronunciada entre los adultos de 80 años y más (Figura 6). Sin embargo, como se muestra en la Figura 6, las personas vacunadas presentan con mucha menor frecuencia desenlaces adversos de salud independientemente del grupo de edad. Durante el tiempo mediano de seguimiento (64 y 78 días para BNT162b2 y CoronaVac, respectivamente) no parece haber pérdida de protección ofrecida por la vacunación.

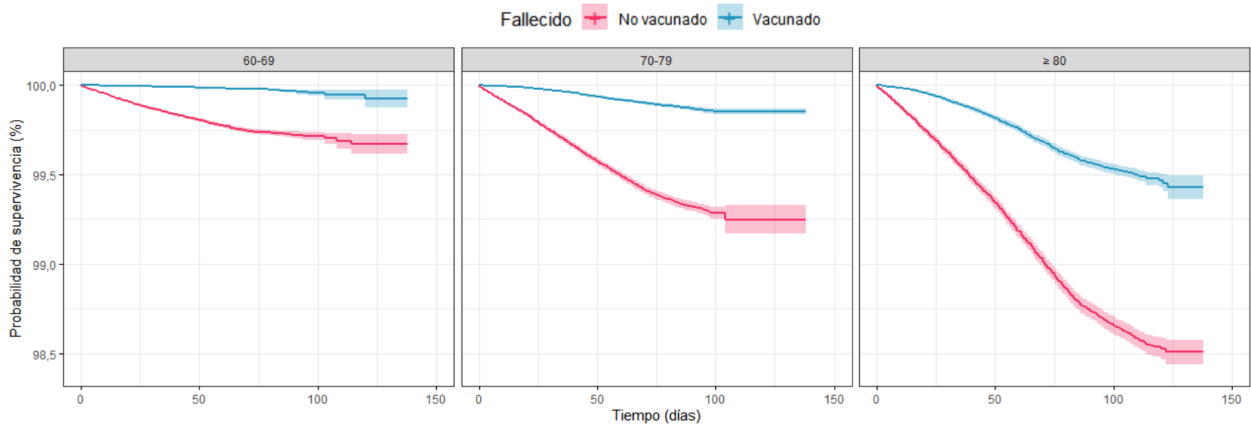


Figura 6. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para adultos mayores de 60 años, según grupo de edad. Colombia, 2021.

a. Tiempo a la hospitalización por COVID-19



b. Tiempo a la muerte por COVID-19



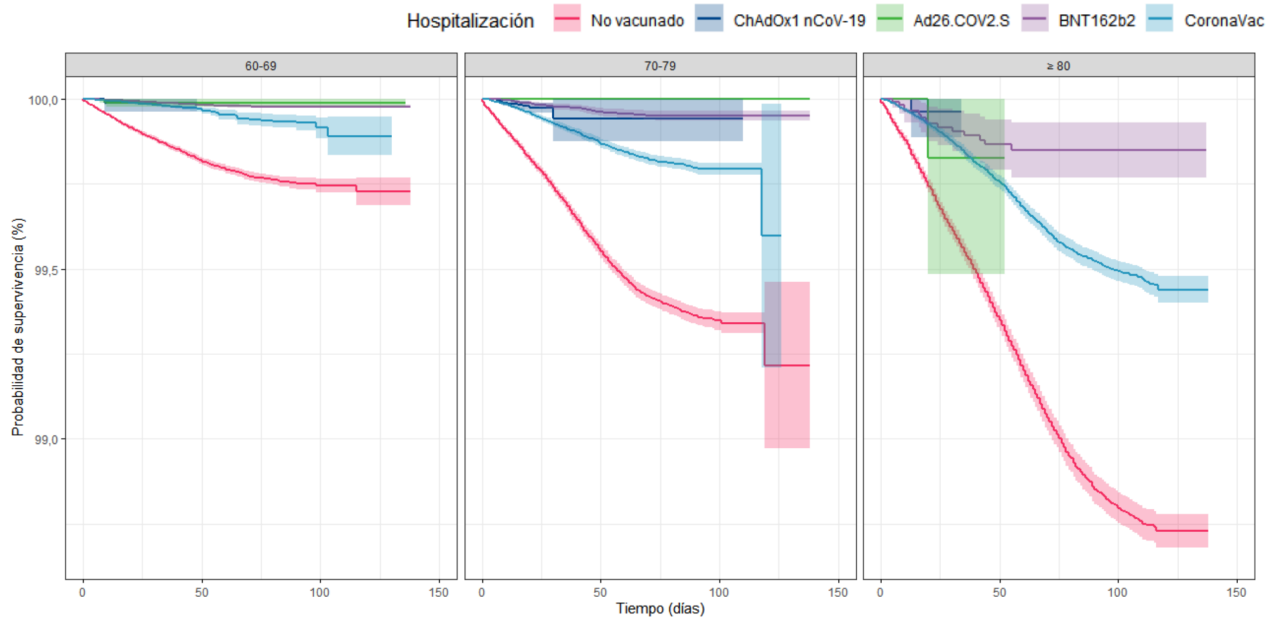
Resultados similares fueron observados cuando se consideró el biológico aplicado a la cohorte expuesta. La ocurrencia del evento de interés incrementa con la edad, independiente del biológico aplicado. Las personas de 60 a 69 años presentaron menor riesgo de hospitalización en el tiempo -independientemente de la vacuna aplicada- en comparación con las personas no vacunadas, donde se observa una mayor amplitud del intervalo para los que recibieron ChAdOx1 nCoV-19 debido al tiempo de observación de las personas de este grupo de edad con dicho biológico. Entre los sujetos de 70 a 79 años no se observaron mayores diferencias entre quienes recibieron Ad26.COV2.S,



BNT162b2 y ChAdOx1 nCoV-19; entre tanto, para quienes tenían 80 y más años se aprecia una diferencia significativa entre aquellos que recibieron BNT162b2 y CoronaVac, y no se encontraron diferencias para quienes recibieron la vacuna Ad26.COVS.2.S o ChAdOx1 nCoV-19 (Figura 7a).

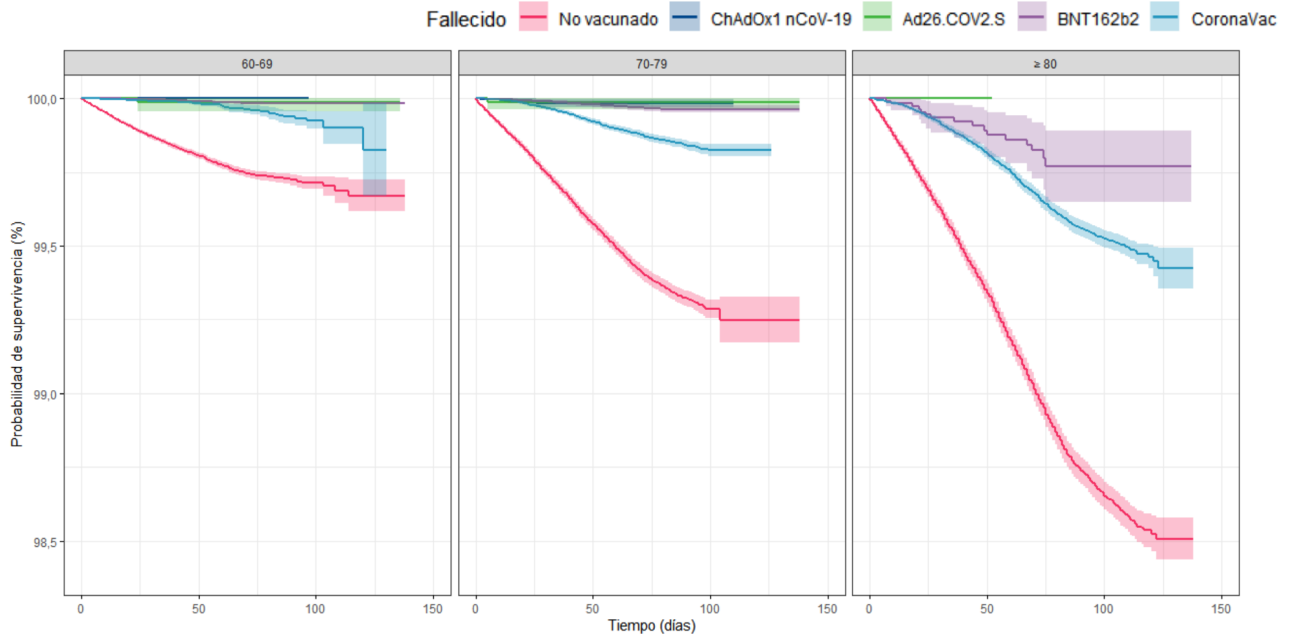
Figura 7. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para adultos mayores de 60 años, según biológico y grupo de edad. Colombia, 2021.

a. Tiempo a la hospitalización por COVID-19





b. Tiempo a la muerte por COVID-19



Por su parte, todas las personas vacunadas presentaron menor riesgo de morir en el tiempo por COVID-19, en comparación con quienes no han recibido la vacuna, independientemente de la edad y del biológico recibido (Figura 7b). Estos resultados deben interpretarse con precaución por no haber sido ajustados por potenciales variables de confusión que expliquen mejor la ocurrencia del evento.

Efectividad de las vacunas

La efectividad de las vacunas contra el COVID-19 en las personas de 60 años y más en Colombia es del 69,9% para prevenir la hospitalización que no conlleva a la muerte, del 79,4% para prevenir la muerte por COVID-19 después de que se presenta la hospitalización y del 74,5% para prevenir la muerte por COVID-19 entre quienes no fueron hospitalizados.



La vacuna BNT162b2 presentó mejores efectividades para prevenir la hospitalización y la muerte en comparación con los demás biológicos, aunque sin diferencias significativas en relación con quienes recibieron ChAdOx1 nCoV-19.

Tabla 4. Efectividad de las vacunas para prevenir hospitalización y muerte por COVID-19 en adultos mayores de 60 años. Colombia, 2021.

	Hospitalización sin muerte		Muerte después de hospitalización		Muerte sin hospitalización	
	(1-HR)%	IC 95%	(1-HR) %	IC 95%	(1-HR) %	IC 95%
Cualquier vacuna	69,9	65,5 – 73,7	79,4	77,2 – 81,4	74,5	71,1 – 77,5
Ad26.COV2.S	80,0	19,9 - 95,0	75,0	0,0 - 93,8
BNT162b2	90,3	87,1 - 92,7	98,5	97,8 - 98,9	89,2	85,6 - 91,9
ChAdOx1 nCoV-19	75,4	48,2 - 88,3	96,3	88,4 - 98,8	88,7	64,8 - 96,4
CoronaVac	67,2	63,7 - 70,4	77,1	75,5 - 78,6	69,8	66,7 - 72,6

.. No es posible estimar la efectividad debido a la ausencia de eventos observados. Los intervalos se ajustaron para incluir exclusivamente valores no-negativos.

Los resultados para todas las vacunas se obtuvieron a partir de un modelo de regresión de Cox de causa-específica, ajustado por número de pruebas PCR-antígeno reportadas, donde cada pareja vacunado-no vacunado representa un estrato dentro del modelo, de acuerdo con el diseño del estudio.

Los resultados para cada laboratorio se obtuvieron a partir de modelos de regresión de Cox de causa-específica multivariado, ajustado por edad, sexo, régimen de afiliación al sistema de salud colombiano, cáncer, diabetes, hipertensión, enfermedad renal y número de pruebas PCR-antígeno reportadas, con efecto aleatorio para municipio de residencia. El grupo de referencia corresponde a las personas que no han recibido ninguna dosis de la vacuna contra el COVID-19.

Como se observó desde el análisis crudo, la efectividad de las vacunas disminuye a medida que aumenta la edad. Los mejores resultados se encontraron entre las personas de 60 a 69 años. No obstante, y a pesar de este fenómeno, se resalta que incluso entre las personas de 80 años y más, las vacunas se muestran altamente efectivas para prevenir la hospitalización sin muerte posterior (58,1%) y más aún para prevenir la muerte, tanto después de la hospitalización (69,0%) como sin hospitalización previa (65,3%).

**Tabla 5.** Efectividad de las vacunas para prevenir hospitalización y muerte por COVID-19 en adultos mayores de 60 años, según grupo etario. Colombia, 2021.

	Hospitalización sin muerte		Muerte después de hospitalización		Muerte sin hospitalización	
	(1-HR)%	IC 95%	(1-HR)%	IC 95%	(1-HR)%	IC 95%
Cualquier vacuna						
60-69	88,7	79,0 - 88,5	96,7	90,6 - 94,9	87,2	81,7 - 91,4
70-79	78,1	62,7 - 76,5	88,7	80,8 - 87,0	79,8	71,9 - 82,6
80 y más	58,1	49,7 - 67,2	69,0	64,8 - 73,6	65,3	61,6 - 72,3
Ad26.COV2.S						
60-69	71,3	0,0 - 92,9	81,0	0,0 - 97,3
70-79	59,2	0,0 - 94,3
80 y más
BNT162b2						
60-69	92,3	88,4 - 94,9	97,4	96,1 - 98,3	90,1	84,9 - 93,5
70-79	83,7	75,9 - 88,9	96,7	94,7 - 97,9	87,4	80,0 - 92
80 y más	72,6	33,9 - 88,7	86,6	71,7 - 93,6	67,0	36,3 - 82,9
ChAdOx1 nCoV-19						
60-69	46,6	0,0 - 86,8
70-79	82,2	56,8 - 92,7	96,4	88,9 - 98,9	86,5	57,7 - 95,7
80 y más
CoronaVac						
60-69	84,8	78,2 - 89,4	95,1	92,7 - 96,7	82,6	74,0 - 88,4
70-79	76,1	71,2 - 80,2	86,0	84,0 - 87,8	77,5	72,7 - 81,5
80 y más	57,6	51,4 - 63,0	68,5	65,7 - 71,0	65,2	60,8 - 69,1

.. No es posible estimar la efectividad debido a la ausencia de eventos observados. Los intervalos se ajustaron para incluir exclusivamente valores no-negativos.

Los resultados para todas las vacunas se obtuvieron a partir de un modelo de regresión de Cox de causa-específica, ajustado por número de pruebas PCR-antígeno reportadas, donde cada pareja vacunado-no vacunado representa un estrato dentro del modelo, de acuerdo con el diseño del estudio.

Los resultados para cada laboratorio se obtuvieron a partir de modelos de regresión de Cox de causa-específica multivariado, ajustado por edad, sexo, régimen de afiliación al sistema de salud colombiano, cáncer, diabetes, hipertensión, enfermedad renal y número de pruebas PCR-antígeno reportadas, con efecto aleatorio para municipio de residencia. El grupo de referencia corresponde a las personas que no han recibido ninguna dosis de la vacuna contra el COVID-19.

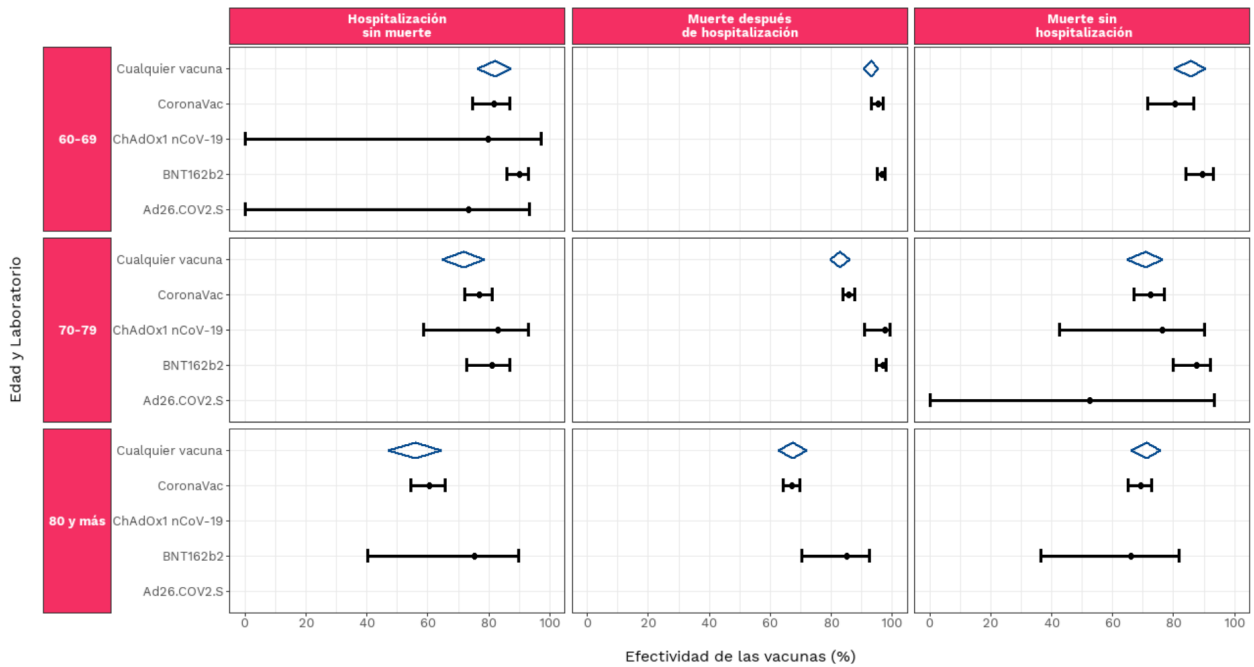
El biológico CoronaVac aunque tiene estimadores puntuales menores a los de BNT162b2, los intervalos de confianza se solapan sugiriendo que no hay una diferencia significativa en el desempeño de los biológicos (Figura 8). Por el contrario, los intervalos de confianza de las estimaciones de efectividad para cada grupo etario no se solapan, lo



que sugiere que las diferencias observadas de efectividad tienen relación con la edad más que con el biológico aplicado.

Para los biológicos Ad26.COVS.2 y ChAdOx1 nCoV-19 no se pudieron obtener resultados de efectividad o sus intervalos fueron no significativos porque no se presentaron eventos en la población observada. Eso se debe a que su uso dentro del PNV se inició más adelante en el tiempo. Para el caso de ChAdOx1 nCoV-19 el tiempo de aplicación entre dosis es de 84 días por lo que a la fecha de corte existe una proporción de los que recibieron la primera dosis que no ha completado el esquema.

Figura 8. Efectividades e intervalos de confianza de las vacunas para prevenir hospitalización y muerte por COVID-19 en adultos mayores de 60 años, según grupo etario. Colombia, 2021





Discusión



Para la evaluación de la efectividad de la vacunación contra COVID-19 en Colombia, llevamos a cabo un estudio de cohorte en personas de 60 años y más que recibieron el esquema completo de vacunación entre marzo 11 y agosto 11 de 2021 con las vacunas BNT162b2, CoronaVac, ChAdOx1 nCoV-19 y Ad26.COV2.S. El modelo ajustado de riesgos competitivos mostró una alta efectividad para prevenir la enfermedad severa que requiere hospitalización, así como la muerte. Estudios de efectividad en otros países mostraron valores similares a los presentados aquí. En Israel encontraron una efectividad de 87% (IC95% 55% - 100%) para prevenir la hospitalización después de completar el esquema con BNT162b2(20), aunque en este estudio incluyó personas desde los 16 años de edad lo que incrementa el efecto de la vacunación. En España la efectividad de la vacunación para prevenir la hospitalización o muerte por Covid-19 en personas residentes en hogares de cuidado prolongado fue de 88% (95% CI: 75-95%) y 97% (95% CI: 92-99%) respectivamente (21). La vacunación contra Covid-19 es la intervención con mayor efectividad disponible para prevenir la enfermedad severa y la muerte.

El incremento de la edad se asoció con una pérdida de la efectividad de las vacunas estudiadas. La efectividad para prevenir la hospitalización cayó del 88.7% (IC 79.0% - 88.5%) en personas de 60 a 69 años a 58.1% (IC 49.7% - 67.2%) en mayores de 80 años. La inmunosenescencia parece ser un determinante del desempeño de las vacunas contra el SARS-CoV-2. Hallazgos y conclusiones similares fueron reportados por otros autores. En Brasil Ranzani y cols. (22) encontraron que la vacunación con Coronavac en un contexto de alta transmisión de la variante gamma redujo de manera importante la hospitalización y muerte por Covid-19, pero esta protección se reducía con la edad. El equipo de Li, M. administró una tercera dosis de CoronaVac en adultos mayores de 60 años a los 8 meses después de la segunda dosis observando un aumento siete veces los niveles de anticuerpos neutralizantes frente al esquema convencional (23).



Flaxman y cols. (24) encontraron que una dosis adicional de ChAdOx1 nCoV-19 tiene un efecto positivo en aumentar la respuesta inmune. La evidencia sugiere que a pesar de que la efectividad de la vacunación decae con la edad, la aplicación de una dosis adicional incrementa la respuesta inmune lo cual puede aumentar la protección contra la infección por Sars-CoV-2.

Los estimadores puntuales en magnitud fueron mayores para la vacuna BNT162b2 en todos los desenlaces y para los tres grupos etarios, pero las diferencias no son estadísticamente significativas. En la mayoría de los casos los intervalos de confianza se solapan. La caída en la efectividad de la vacunación parece explicarse mejor por el incremento en la edad, más que por el biológico empleado. Este hallazgo soporta la decisión de haber iniciado más tempranamente la vacunación con CoronaVac en lugar de esperar a que otros biológicos estuvieran disponibles. Esto ya había sido sugerido por otros autores donde vacunar tempranamente con biológicos de menor efectividad sobrepasaba las ventajas de esperar la llegada de otros con mayor rendimiento (25).

El rezago en el registro en el sistema de registro nominal de vacunación PAIWEB introdujo con alta probabilidad un sesgo de mala clasificación. La alta probabilidad de que población ya vacunada no aparezca registrada como tal reduce la magnitud de la razón de riesgos entre expuestos y no expuestos. Este sesgo tendería a subestimar la efectividad observada, por lo que creemos que los estimadores presentados son inferiores a los valores reales de efectividad. Para la fecha de corte de la base de datos cerca de un 37% de los vacunados no habían sido reportados, aunque las personas mayores de edad por haber iniciado el proceso de vacunación más temprano en el año tienen una mayor probabilidad de haber sido reportados.

En cerca de 370,000 personas sólo aparecía reportada la segunda dosis por lo cual se excluyeron esos registros del análisis. El análisis de sensibilidad que incluyó todos estos registros asumiendo que eran efectivamente esquemas completos mostró un descenso en la efectividad global de la vacunación en todos los grupos etarios, pero redujo la diferencia en los estimadores puntuales para las vacunas BNT162b2 y CoronaVac (resultados no presentados). Esto sugiere que las estimaciones son robustas porque al agregar un número grande de registros los resultados tuvieron un cambio menor.



Durante el tiempo de observación el variante mu (B.1.621) fue la predominante en Colombia. Aunque no hay información de vigilancia genómica ni tipificación de la variante en los casos de infección en personas vacunadas, la elevada efectividad observada sugiere de manera indirecta que todas las vacunas empleadas dentro del PNV confieren una protección adecuada contra la enfermedad severa y la muerte.

Este es el primer estudio que presenta de forma desagregada la efectividad de cuatro biológicos diferentes en tres grupos etarios. En algunos casos el número de eventos ocurridos fue pequeño por lo que no se pudieron obtener estimaciones de efectividad. La metodología empleada de riesgos competitivos tiene la ventaja que, en lugar de estimar un modelo independiente para cada desenlace, ajusta un modelo simultáneo para ambos, reconociendo la posibilidad de presentar ambos desenlaces en distintos momentos del tiempo, especialmente cuando al menos uno de ellos puede afectar las censuras y el riesgo del otro, como es el caso hospitalización y muerte para COVID-19 (26).

Esta evaluación se convierte en una evidencia sólida para fortalecer el PNV, permitiendo construir mejores políticas públicas en la administración de estas vacunas, protegiendo el derecho a la vida, la equidad y cimentando argumentos que permiten la toma de decisiones frente a los planteamientos de la estratificación del riesgo para las personas de acuerdo con sus características sociodemográficas.



Referencias

1. Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Center. Global Map [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. 2021. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Ho FK, Petermann-Rocha F, Gray SR, Jani BD, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, et al. Is older age associated with COVID-19 mortality in the absence of other risk factors? General population cohort study of 470,034 participants. *PloS One*. 2020;15(11):e0241824.
3. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev*. 2021 Jan;65:101205.
4. MinSalud. Decreto 109 de 2021. Por el cual se adopta el Plan Nacional de Vacunación contra el COVID-19 y se dictan otras disposiciones [Internet]. Ministerio de Salud y Protección Social; 2021 [cited 2021 Jul 13]. Available from: <https://dapre.presidencia.gov.co/normativa/normativa/DECRETO-109-29-ENERO-2021.pdf>
5. Organización Mundial de la salud. Vacunas e inmunización: ¿Qué es la vacunación? [Internet]. WHO news.org. 2020 [cited 2021 Aug 9]. p. 1-undefined. Available from: https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination?adgroupsurvey=%7Badgroupsurvey%7D&gclid=CjwKCAjwmK6lBhBqEiwAocMc8ijDwMhTwRvM-l6acEyfF0wh-aHAn4OXgLTUnzKh_4WR-jW4dAeuvBoC4vwQAvD_BwE
6. Edwards K, Orenstein W. COVID-19: Vaccines to prevent SARS-CoV-2 infection - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Aug 9]. Available from: https://www.uptodate-com.ezproxy.javeriana.edu.co/contents/covid-19-vaccines-to-prevent-sars-cov-2-infection?search=vaccine&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
7. Peña S, Cuadrado C, Rivera-Aguirre A, Hasdell R, Nazif-Munoz JI, Yusuf M, et al. PoliMap: A taxonomy proposal for mapping and understanding the global policy response to COVID-19 [Internet]. *Open Science Framework*; 2020 Apr [cited 2021 Aug 10]. Available from: <https://osf.io/h6mvs>
8. OMS. Tracking Public Health and Social Measures. A global dataset [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 10]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/phsm>



9. Banco Mundial. The Global Economic Outlook During the COVID-19 Pandemic: A Changed World [Internet]. World Bank. 2021 [cited 2021 Aug 10]. Available from: <https://www.worldbank.org/en/news/feature/2020/06/08/the-global-economic-outlook-during-the-covid-19-pandemic-a-changed-world>
10. Xiong J, Lipsitz O, Nasri F, Lui LMW, Gill H, Phan L, et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *J Affect Disord*. 2020 Dec 1;277:55–64.
11. SE O, JC V, JR R, ER T, RK T, LL B, et al. Prevention of antigenically drifted influenza by inactivated and live attenuated vaccines. *N Engl J Med*. 2006 Dec 14;355(24):2513–22.
12. KM E, WD D, MK W, WD P, PS P, PF W. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis*. 1994;169(1):68–76.
13. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. Vol. 586, *Nature*. *Nature*; 2020. p. 516–27.
14. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2603–15.
15. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet Lond Engl*. 2021 Jan 9;397(10269):99–111.
16. Rusmil K. A phase III, observer-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy, safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 inactivated vaccine in healthy adults aged 18-59 years in Indonesia [Internet]. Registri Penyakit Indonesia. Center for Health Resources and Services Research and Development. 2021 [cited 2021 Jul 24]. Available from: https://www.ina-registry.org/index.php?act=registry_trial_detail&code_trial=16202009080721WXFM OYX
17. Olliaro P, Torreele E, Vaillant M. COVID-19 vaccine efficacy and effectiveness—the elephant (not) in the room. *Lancet Microbe*. 2021 Jul 1;2(7):e279–80.
18. DANE. Proyecciones de población. Proyecciones y retroproyecciones de población municipal para el periodo 1985-2017 y 2018-2035 con base en el CNPV 2018 [Internet]. DANE; 2020 [cited 2021 Apr 11]. Available from: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/proyecciones-de-poblacion>
19. Suissa S. Immortal Time Bias in Pharmacoepidemiology. *Am J Epidemiol*. 2008 Feb 15;167(4):492–9.



20. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 2021 Apr 15;384(15):1412–23.
21. Mazagatos C, Monge S, Olmedo C, Vega L, Gallego P, Martín-Merino E, et al. Effectiveness of mRNA COVID-19 vaccines in preventing SARS-CoV-2 infections and COVID-19 hospitalisations and deaths in elderly long-term care facility residents, Spain, weeks 53 2020 to 13 2021. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2021 Jun;26(24).
22. Ranzani OT, Hitchings M, Dorion M, Lang D'agostini T, Cardoso De Paula R, Ferreira Pereira De Paula O, et al. Effectiveness of the CoronaVac vaccine in the elderly population during a P.1 variant-associated epidemic of COVID-19 in Brazil: A test-negative case-control study. *medRxiv*. 2021 May 28;2021.05.19.21257472.
23. Li M, Yang J, Wang L, Wu Q, Wu Z, Zheng W, et al. A booster dose is immunogenic and will be needed for older adults who have completed two doses vaccination with CoronaVac: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 Aug [cited 2021 Sep 13]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.08.03.21261544>
24. Flaxman A, Marchevsky N, Jenkin D, Aboagye J, Aley PK, Angus BJ, et al. Tolerability and Immunogenicity After a Late Second Dose or a Third Dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2021 Jun [cited 2021 Sep 13]. Report No.: ID 3873839. Available from: <https://papers.ssrn.com/abstract=3873839>
25. Ahuja A, Athey S, Baker A, Budish E, Castillo JC, Glennerster R, et al. Preparing for a Pandemic: Accelerating Vaccine Availability [Internet]. National Bureau of Economic Research; 2021 Feb [cited 2021 Sep 14]. (Working Paper Series). Report No.: 28492. Available from: <https://www.nber.org/papers/w28492>
26. Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation*. 2016 Feb 9;133(6):601–9.